



Dr n. med.
Beata Narożna

Pracownia Badań
Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii,
Alergologii Dziecięcej
i Immunologii Klinicznej

Kierownik Pracowni:
Prof. dr hab. n. med.
Aleksandra
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:
Dr hab. n. med.
Irena Wojsyk-Banaszak

Terapia chorób alergiczných oparta na regulacji aktywności mastocytów

Therapeutic strategies for allergic diseases based on mast cell activity regulation

S U M M A R Y

One of the causes of the development of allergic diseases is the activation of mast cells as a result of sensitization to an allergen, which results in their degranulation and the release of pro-inflammatory substances responsible for regulating multiple signaling pathways. Both traditional therapy and modern biological drugs are most often focused on single targets produced by mast cells (e.g. histamines or interleukin 4). This paper aims to characterize possible therapeutic strategies, including two completely innovative ones, which reduce the number of mast cells or silencing their activity.

Jedną z przyczyn rozwoju chorób alergiczných jest aktywacja mastocytów w wyniku uwrażliwienia na alergen, w rezultacie której następuje ich degranulacja i uwolnienie substancji prozapalnych, odpowiedzianych za regulację wielu ścieżek sygnałowych. Zarówno terapia tradycyjna, jak i nowoczesne leki biologiczne są najczęściej oparte na pojedynczych substancjach produkowanych przez mastocyty (np. histaminach czy interleukinie 4). Niniejsza praca ma na celu charakterystykę możliwych strategii terapeutycznych, w tym dwóch zupełnie innowacyjnych, które umożliwiają redukcję liczby mastocytów lub wyciszenie ich aktywności.

Narożna B.: Terapia chorób alergiczných oparta na regulacji aktywności mastocytów. *Alergia*, 2023, 3; 20-22

Mastocyty (MC, ang. mast cells), zwane też komórkami tucznyymi, to komórki układu odpornościowego pełniące wiele istotnych funkcji, m.in. biorą udział w reakcjach odporności wrodzonej i nabytej, reakcjach alergiczných i procesach zapalnych [1]. Są bardzo heterogenne, a ich funkcja jest zależna od prezentowanego przez nie immunofenotypu, czyli ekspresji konkretnych receptorów na błonie komórkowej, np. FcεRI (receptor o wysokim powinowactwie dla IgE), c-kit (receptory kinazy tyrozynowej) czy TLR (receptory toll-podobne) [2]. Nieaktywowane mastocyty są odpowiedzialne za utrzymywanie homeostazy organizmu. Ich aktywacja indukuje proces degranulacji, czyli uwalniania zawartych w ziarnach substancji, takich jak histamina, proteazy, heparyny, chemokiny czy cytokiny, których celem jest rekrutacja i wzmocnienie funkcji innych komórek układu odpornościowego.

Choroby o znacznym udziale mastocytów w ich patogenezie można podzielić na dwie grupy: zależnych od mastocytów i związanych z mastocytami [3].

W pierwszej grupie aktywacja i degranulacja mastocytów jest jedną z głównych przyczyn rozwoju choroby (głównie choroby alergiczne, takie jak astma, alergiczny nieżyt nosa czy alergia pokarmowa, a także pokrzywka przewlekła czy mastocytoza).

W przypadku drugiej grupy, komórki te przyczyniają się do powstania i nasilenia przebiegu choroby, ale nie są tak bardzo istotne w tych procesach (przykładowo: przewlekła obturacyjna choroba płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczyca).

Znaczenie w patogenezie chorób alergiczných

Degranulacja mastocytów może być zapoczątkowana głównie poprzez dwie ścieżki: niezależną od IgE stymulację receptora MRGPRX2 (ang. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2) lub obserwowane wysokie powinowactwo receptora FcεRI do IgE. W przypadku pierwszego kontaktu z alergenem następuje sensytyzacja mastocytów na specyficzny epitop IgE i aler-

Słowa kluczowe:
mastocyty, astma,
azs, leki biologiczne

Key words:
mast cells, asthma,
atopic dermatitis,
biologic drugs

gen, co w przypadku każdej kolejnej ekspozycji skutkuje szybką odpowiedzią układu immunologicznego. Z mastocytów uwalniane są substancje znajdujące się w granulach, a także następuje produkcja zupełnie nowych mediatorów i cytokin stanu zapalnego. W astmie alergicznej efektem końcowym jest zauważalna obturacja dróg oddechowych, ich nadreaktywność i stan zapalny [4].

Możliwości terapeutyczne

Dostępne możliwości terapeutyczne w chorobach zależnych od mastocytów nie pozwalają na całkowite usunięcie przyczyn choroby [5]. W przypadku alergii zaleca się unikania lub eliminacji czynników wywołujących chorobę (w szczególności dla alergii pokarmowej). Ponadto, stosowane są terapie, które albo mają działanie niespecyficzne (zastosowanie immunosupresantów), albo mają na celu zablokowanie aktywacji mastocytów (np. za pomocą inhibitorów IgE lub innych przeciwciał monoklonalnych), zablokowanie mediatorów stanu zapalnego, redukcję ilości mastocytów (poprzez wstrzymanie migracji, proliferacji i przeżywania mastocytów przy zastosowaniu inhibitorów KIT, których celem jest receptor SCF) oraz wyciszenie mastocytów.

Antagoniści aktywacji mastocytów

Do tej grupy substancji zaliczane są wszelkie molekuly, które blokują ligandy aktywacji receptorów mastocytów. Preparaty zaakceptowane przez agencje lekowe to omalizumab, tezepelumab oraz inhibitory kinaz janusowych (abrocycytynib, baricitynib, upadacitinib, ruxolitynib, delgocitinib).

Omalizumab, przeciwciało monoklonalne antyIgE, blokuje aktywację mastocytów i bazofoili poprzez zmniejszenie dostępności wolnego IgE oraz zmniejszenie ekspresji receptora FcεRI [5]. Może być stosowane w terapii astmy umiarkowanej i ciężkiej, a także astmy alergicznej. Z kolei tezepelumab to przeciwciało monoklonalne przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy, której zablokowanie hamuje rozwój stanu zapalnego [6]. Wskazanie do stosowania to podtrzymujące leczenie uzupełniające u osób z astmą ciężką, ze względu na zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby.

Szlak sygnałowy JAK-STAT jest kluczowy w regulacji ekspresji różnych cytokin i czynników wzrostu w komórkach układu odpornościowego, istotnych dla prawidłowego rozwoju i utrzymania homeostazy organizmu [7]. W jego skład wchodzi kinazy janusowe (JAK), należące do rodziny niereceptorowych kinaz tyrozynowych, odpowiedzialnych za fosforylację białek STAT i ich translokację do jądra komórkowego, gdzie docelowo regulują transkrypcję genów. W szczególności białko STAT5, aktywowane przez IgE, IL-3 i SCF (ang. stem cell factor), jest kluczowe w regulacji mastocytów: odpowiada za ich prawidłową proliferację i przeżycie, a także produkcję mediatorów stanu zapalnego. Inhibitory JAK mają więc szerokie zastosowanie w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (AZS). Większość z nich może być stosowane doustnie (wyjątek to delgocitinib,

krem), a efektem jest szybkie i długotrwałe wyleczenie zmian skórnych [8].

Ponadto, w trakcie badań klinicznych 2 fazy znajdują się inne przeciwciała monoklonalne, chociażby przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IL-33, takie jak tozorakimab (stosowany w AZS, zaobserwowany efekt to zmniejszenie stanu zapalnego), itepekimab (stosowany w monoterapii lub w kombinacji z dupilumabem w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy; zmniejszył częstość zaostrzeń choroby) oraz etokimab (alergia na orzeski ziemne, ciężka astma eozynofilowa i AZS; zaobserwowano poprawę parametrów klinicznych i stanu skóry) [9-11]. Badane są również inhibitory innych ważnych białek sygnałowych, tj. kinazy tyrozynowej (masitinib w leczeniu astmy ciężkiej – faza 3; zauważalnie zmniejszona częstość zaostrzeń choroby) i inhibitory BTK (kinaza tyrozynowa Brutona; badane przeciwciała to remibrutinib w alergii na orzeszki ziemne oraz rilzabrutynib w leczeniu astmy umiarkowanej i ciężkiej oraz AZS) [12-14].

Inhibitory mediatorów wydzielanych przez mastocyty

Produkowane przez mastocyty substancje promują stan zapalny Th2, nadprodukcję IgE i rekrutację innych komórek układu odpornościowego. Ze względu na swój istotny udział w rozwoju stanu zapalnego są celem wielu badań naukowych. Największe znaczenie mają tutaj oczywiście histamina i leukotrieny, a także interleukiny 4 i 13.

Zatwierdzone przez agencje lekowe preparaty to dupilumab, tralakinumab, antagoniści receptora leukotrienowego (monteleukast i zafirlukast) oraz leki przeciwhistaminowe H1 (ketotifen, cetyryzyna, lewo-cetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna, desloratadyna, rupatadyna).

W szczególności ta ostatnia grupa preparatów jest najlepiej przebadaną i najczęściej wykorzystywaną w leczeniu objawów alergicznych [15].

Dupilumab, skierowany przeciwko podjednostce alfa receptora interleukiny 4 (IL-4Rα), może być stosowany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS oraz uzupełniająco w przypadku ciężkiej astmy; poprawia on znacząco funkcję płuc oraz redukuje liczbę zaostrzeń [16]. Tralakinumab, przeciwciało przeciw IL-13, jest wskazane do stosowania jedynie w leczeniu AZS i powinno poprawić egzemę oraz zmniejszyć nasilenie objawów [17]. Leki blokujące leukotrieny mogą być wykorzystywane w terapii astmy; dodatkowo montelukast może być stosowany w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa; leki z tej grupy zmniejszają obrzęk dróg oddechowych i zapobiegają objawom choroby [18].

Inne preparaty

W trakcie badań klinicznych znajdują się: bloker czynnika martwicy nowotworów TNF (cytokina prozapalna), inhibitory tryptazy PAR2 (białko przyczyniające się do rozwoju nadreaktywności oskrzeli) oraz antagoniści receptora H2. Adalimumab, bloker TNF, wykazuje korzystne działanie w przypadku redukcji stanu zapalnego w astmie ciężkiej. Pozostaje jednak dość kontro-

wersyjny ze względu na pojedyncze doniesienia wywołania przez niego objawów astmy u osób, które stosowały go w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [19]. MTPS9579A, przeciwciała monoklonalne przeciw PAR2 wykazało inhibicję aktywności tryptazy w drogach oddechowych u osób zdrowych; jego efektywność w terapii astmy jest jeszcze nieznaną [20]. Dość ciekawe wydają się badania nad ranitydyną, antagonistą receptora H2, leku stosowanego w terapii choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Wykazał on bowiem związek ze zmniejszeniem objawów nocnych astmy i możliwością rzadszego stosowania leków rozszerzających oskrzela w ciągu dnia; nie zaobserwowano natomiast poprawy w reaktywności płuc i poprawy ich funkcji [21].

Redukcja liczby mastocytów

Jedną z kolejnych strategii przeciwdziałania efektom zwiększonej aktywności mastocytów jest zmniejszenie ich ilości poprzez wyciszenie KIT (CD117), białka będącego głównym regulatorem mastocytów [22]. Odpowiada ono za ich dojrzewanie, różnicowanie, przeżywalność, migrację, adhezję oraz aktywację. Na ten moment agencje lekowe nie zaakceptowały żadnego leku z tej grupy do stosowania w astmie; wykorzystuje się je jedynie w leczeniu mastocytozy.

Istnieją jednak badania kliniczne dotyczące stosowania preparatów z tej grupy w leczeniu astmy ciężkiej z nadreaktywnością dróg oddechowych. Imatinib istotnie zmniejszył liczbę mastocytów w drogach oddechowych, wyciszył nadreaktywność oskrzeli oraz polepszył funkcję płuc [23]. Konieczne są dalsze badania, w szczególności dotyczące bezpieczeństwa jego długoterminowego stosowania.

Wyciszenie mastocytów

Zupełnie nową strategią terapeutyczną o dużym potencjale jest tzw. wyciszenie mastocytów. Polega ono na wykorzystaniu mechanizmów regulujących intensywność odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na obce antygeny, czyli tzw. receptorów immunomodulujących [24]. Działają one na zasadzie negatywnego sprzężenia zwrotnego, które zapobiega nadaktywnej odpowiedzi układu odpornościowego. Przy zastosowaniu wyciszaczy, membranowe receptory immunomodu-

lujące globalnie hamują aktywację mastocytów poprzez blokadę wielu szlaków sygnałowych.

Wyróżniamy dwie superrodziny immunoreceptorów: superrodzinę Ig-podobną (ang. the Ig-like superfamily), w skład której wchodzi białka Allergin-1, Gp49B1, FcγRIIB, SIRPα, KIR, PECAM-1, CD300 i Siglec oraz superrodzinę lektyny typu C (ang. the C-type lectin superfamily), której przedstawicielami są białka MAFA i CD72 [25, 26]. Największy potencjał terapeutyczny wykazuje rodzina białek Siglec, czyli białek powierzchniowych typu I. Posiadają one motywy ITIM, które umożliwiają im regulację szlaków sygnałowych opartych na fosforylacji. Mogą więc defosforylować kinazy tyrozynowe odpowiedzialne za sygnalizację opartą na IgE, czego efektem jest globalne wyciszenie aktywacji mastocytu.

Badacze skupili się głównie na przeciwciałach monoklonalnych przeciwko białku Siglec-8, w mniejszym stopniu na przeciwciałach przeciwko białkom Siglec-6 i agonistom CD200R. Singlec-8 jest w stanie wyciszyć wiele głównych szlaków aktywujących mastocyty. Lirentelimab, przeciwciała przeciw Singlec-8, spowodowało deplecję mastocytów i bazofili, a także inhibicję cytokin i chemokin prozapalnych w modelu zwierzęcym. Badania kliniczne fazy 1b u pacjentów z alergicznym zapaleniem spojówek wykazały istotną poprawę w zmniejszeniu stanu zapalnego oraz redukcję objawów ze strony współistniejącego AZS lub astmy [27]. Jego potencjał jest obecnie badany w leczeniu AZS i umiarkowanej do ciężkiej astmy.

Podsumowanie

Aktywacja mastocytów będąca efektem nadwrażliwości na alergen jest jednym z głównych mechanizmów rozwoju chorób alergicznych. Powyżej przeanalizowano mechanizmy przeciwdziałania tej aktywności, których część jest już wykorzystywana w tradycyjnej terapii oraz przy zastosowaniu leków biologicznych (zastosowanie agonistów ich aktywacji i inhibicję mediatorów stanu zapalnego), a także przedstawiono nowe mechanizmy (redukcję ilości mastocytów i ich wyciszenie), które wykazują ogromny potencjał terapeutyczny.

Inhibicja białek KIT oraz białek Singlec może okazać się przełomowa w terapii chorób alergicznych, w szczególności ciężkiej postaci AZS oraz astmy alergicznej. ■

Prace nadesłano
29.08.2023
Zaakceptowano do
druku 31.08.2023

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol.* 2010;40(7):1843-51. 10.1002/eji.201040559 2. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol.* 2011;12(11):1035-44. 10.1038/ni.2109 3. Metz M, Kolkhir P, Altrichter S, Siebenhaar F, Levi-Schaffer F, Youngblood BA, et al. Mast cell silencing: A novel therapeutic approach for urticaria and other mast cell-mediated diseases. *Allergy.* 2023. 10.1111/all.15850 4. Banafea GH, Bakhshab S, Alshaihi HF, Natesan Pushparaj P, Rasool M. The role of human mast cells in allergy and asthma. *Bioengineered.* 2022;13(3):7049-64. 10.1080/21655979.2022.2044278 5. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(6):639-56. 10.1080/1744666X.2019.1596800 6. Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohany AA, Isse S, Vidyasagar K, et al. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1665-79. 10.2147/JAA.S378062 7. Morales JK, Falanga YT, Depyrnski A, Fernando J, Ryan JJ. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. *Genes Immun.* 2010;11(8):599-608. 10.1038/gene.2010.35 8. Traidl S, Freimoser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select.* 2021;5:293-304. 10.5414/ALX02272E 9. England E, Rees DG, Scott IC, Carmen S, Chan DTY, Chailan Huntington CE, et al. Tozoralimab (MED13506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction. *Sci Rep.* 2023;13(1):9825. 10.1038/s41598-023-36642-y 10. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1656-68. 10.1056/NEJMoa2024257 11. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, Mackenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019;11(515). 10.1126/scitranslmed.aax2945 12. Davidescu L, Ursol G, Korzh O, Deshmukh V, Kuryk L, Nortje MM, et al. Efficacy and Safety of Masilinib in Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Asthma Allergy.* 2022;15:737-47. 10.2147/JAA.S337284 13. Kaul M, End P, Cabanski M, Schuhler C, Jakab A, Kistowska M, et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci.* 2021;14(5):1756-68. 10.1111/cts.13005 14. Howell I, Howell A, Pavord ID. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J Exp Med.* 2023;220(7). 10.1084/jem.20221212 15. Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(4):623-42. 10.1185/03007995.2012.672405 16. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96. 10.1056/NEJMoa1804092 17. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-49. 10.1111/bjd.19574 18. Blake KV. Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma. *Ann Pharmacother.* 1999;33(12):1299-314. 10.1345/aph.18430 19. Margineanu I, Crisan R, Mihaescu T. Asthma-like symptoms in a patient with rheumatoid arthritis and Adalimumab treatment. *Pneumologia.* 2015;64(4):28-30. 20. Rymut SM, Sukumaran S, Sperinde G, Bremer M, Galanter J, Yoshida K, et al. Dose-dependent inactivation of airway tryptase with a novel dissociating anti-tryptase antibody (MTPS9579A) in healthy participants: A randomized trial. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):451-63. 10.1111/cts.13163 **c.d. na str. 37.**